Ueber vier Fälle von primärem Nierencarcinom.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU

VON

Arthur Hofmann

approb. Arzt

aus

Mannheim.



Freiburg in Baden.

ERNST KUTTRUFF.

1901.

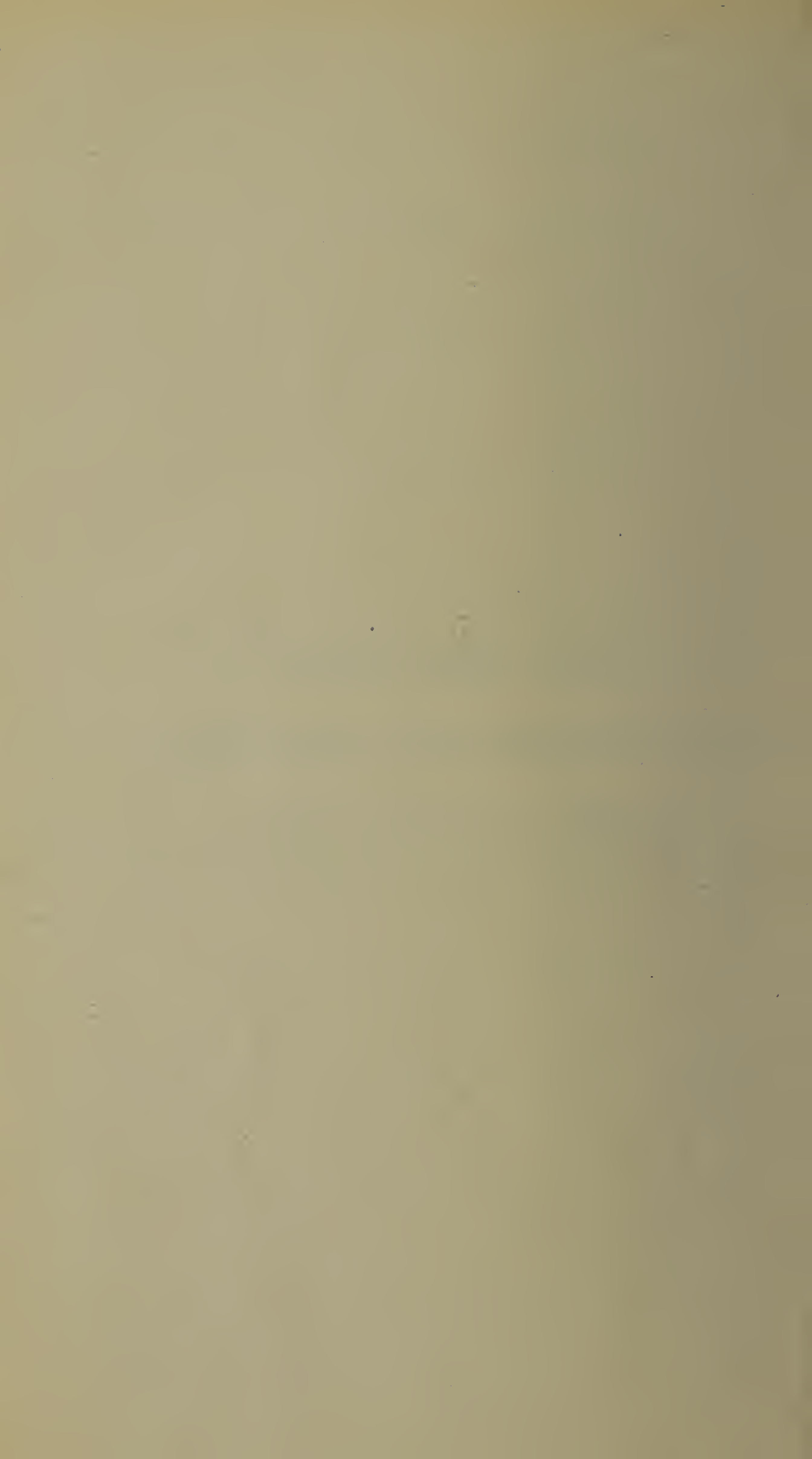
Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Freiburg im Breisgau.

Dekan:	Referent:
Hofrat Prof. Dr. Kraske.	Geh. Hofrat Prof. Dr. Ziegler.

Seinen lieben Eltern

und dem Andenken seines teuren Oheims

in tiefer Dankbarkeit gewidmet.



In neuerer Zeit hat sich herausgestellt, dass die früher in Dunkel gehüllten malignen Nierengeschwülste auf drei Formen hinauslaufen: wir unterscheiden das Adenosarkom des Kindesalters, die in späteren Jahren krebsig entartenden versprengten Nebennierenkeime und endlich das primäre Carcinom des späteren Alters. Die erste Form wurde von Birch-Hirschfeld genau beschrieben und deutlich abgegrenzt, um die zweite Form hat sich Grawitz besonders verdient gemacht. Mit dem Carcinom der Niere haben uns besonders Waldeyer, Weigert, Manasse und in neuester Zeit Graupner bekannt gemacht, und es kann auch dieser Geschwulst in der Reihe der malignen Nierentumoren ein selbständiger Platz angewiesen werden.

Um die Histologie und Genese der Nierencarcinome richtig zu würdigen, ist es unbedingt erforderlich, mindestens die mikroskopische Anatomie der von den Hauptautoren dargestellten Fälle einer eingehenden Betrachtung zu unterziehen.

Im Jahre 1867 erschien die epochemachende Arbeit Waldeyers über die Entwicklung der Carcinome, in welcher er auch 2 Fälle von Nierencarcinom brachte und nachwies, dass es sich nur um eine epitheliale Geschwulst handeln könne. In dem ersten von ihm beobachteten Falle war die linke Niere eines 40-jährigen, an Lungentuberkulose gestorbenen Mannes mit einem im Durchmesser ca. 4 cm grossen, gelblichen Tumor in ihrem oberen Teile behaftet. Der Tumor war scharf vom übrigen Bindegewebe abgesetzt, er enthielt im mikroskopischen Bilde ein zartes, dicht verfilztes Netzwerk von Bindegewebszügen mit vielgestaltigen, am meisten den Epithelien der grösseren gewundenen Harnkanälchen entsprechenden epitheloiden

Zellen erfüllt. Entsprechend den langgestreckten Maschen des feinen, filzigen Gerüstes kommen auch langgestreckte Zellcylinder mit knospenartigen Seitensprossen zu Tage, die anastomosieren und verzweigten Nierenkanälchen nicht unähnlich sind. An der Grenze gegen das intakte Nierengewebe findet sich eine ziemlich breite Schicht eines zahlreichen Bindegewebes, in welches vom Tumor aus epitheloide Zellenmassen hineinragen. Die benachbarten Harnkanälchen zeigen sich zum Teil erweitert und erscheinen oft mit Seitensprossen besetzt. In der ganzen Niere sind die Bowman'schen Kapseln erweitert und das interstitielle Bindegewebe ist da und dort vermehrt.

Die für die Genese der Geschwulst wichtigste Partie bildet die Grenze derselben. Da sehen wir das interstitielle Gewebe vermehrt, darin einzelne vergrösserte gewundene Harnkanälchen mit dunkelkörnigen, vergrösserten Zellen vollgepfropft, daneben mehrere cystisch erweiterte Bowman'sche Kapseln. Je näher man dem Tumor kommt, umsomehr liegen grössere Gruppen veränderter Kanälchen mit wucherendem Epithel zusammen.

Waldeyer nimmt in diesem Falle ein zum Stillstand gelangtes Carcinom an, da die Geschwulst schon lange bestand und regressive Metamorphosen vorhanden waren.

Waldeyer berichtet noch über einen zweiten Fall, welcher das ganze Nierengewebe durchsetzte. Die ganze Niere (es ist nicht angegeben, welche und weder das Alter noch Geschlecht des Patienten) ist vergrössert und zwar mehr in die Breite als in die Länge. Auf der Oberfläche springen zahlreiche rundliche Knoten und Tumoren hervor, die sich ganz wie gewöhnliche Carcinomknoten verhalten. Die Zeichnung der Niere ist verstrichen.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt grosse, unregelmässig rundlich geformte Anhäufungen epithelialer Zellen, zwischen denselben ein bindegewebiges Maschenwerk. Im normalen Gewebe sind fast überall auffallender-

weise die gewundenen Harnkanälchen verändert, entweder sind sie vergrössert, erweitert und mit epithelialen Zellen erfüllt und treiben hier und da zellige Knospen in die Umgebung oder man sieht zwischen zwei Markstrahlen, die weiter als gewöhnlich auseinander gerückt sind, ein ganz unentwirrbares Knäuel vergrösserter und offenbar in einander übergangener Harnkanälchen liegen. In der Mitte ist alles zu unregelmässigen Epithelmassen zusamengeflossen.

Waldeyer konnte nirgends Uebergänge von bindegewebigen, inepitheliale Elemente sehen, stets fand er die scharfe Trennung zwischen bindegewebige und epitheliale Neubildung gewahrt.

Ein später im Virchows-Archiv durch von Pereverseff veröffentlichter Fall von primärem Nierencarcinom sollte zur Evidenz beweisen, dass das Carcinom von Epithel der Harnkanälchen ausging. — Von Pereverseff hielt es andererseits für möglich, dass die gewucherten Epithelmassen, welche die Form von verästelten, Sprossungen hervortreibenden, mehr oder weniger cylinderischen Zapfen hatten, sich auch an den Blut- und Lymphgefässen bilden haben können. Doch nahm er für sich die Priorität in Anspruch durch den Nachweis, dass er die krebsigen Zapfen der Tunica propria sah, den Uebergang von normalem Epithel in carcinomatöse Massen gefunden zu haben. Es zeigten sich aber bei seinem Falle Metastasen, die viel grösser waren als die Tumoren in der Niere, in der Leber, den sakrolumbalen Lymphdrüsen, dem grossen Netz und im Pankreas. Trotzdem hielt von Pereverseff daran fest, dass der primäre Ort in der Niere gewesen ist; da trat ihm von Recklinghausen in seiner Abhandlung über die „Venöse Embolie und den retrograden Transport in den Venen und den Lymphgefässen“ energisch entgegen, so dass die Arbeit mindestens in Frage gestellt wurde.

v. Recklinghausen schreibt: „Ich hatte wegen der Anordnung der Krebsmassen, die mir aufgefallen war, als ich die Section machte ein anderes Resultat erwartet.“ v. Recklinghausen konnte nicht bestreiten, dass die Krebsschläuche an Gestalt den gewundenen Harnkanälchen ähnlich waren, dass die Krebszellen von den Nierenepithelien nicht zu unterscheiden waren, dass sie schliesslich hier und da einer Tunica propria auflagen. Aber andererseits behauptet v. Recklinghausen dass die Krebsnester die von Pereverseff in die Harnkanälchen verlegt, mit diesen gar nichts zu thun haben, sondern in der Nähe der kleineren Arterien regelmässig sich vorfanden, also den Lymphgefässen entsprechen. Er verlegt demnach die Geburtsstellen in die kleinen, präformierten Lymphröhren, die wenn auch nicht sicher anatomisch aufgefunden, doch vorhanden sein müssen, und in diesem Falle auch angefüllt sind. Wegen der Vielgestaltigkeit der Krebszellen und der Harnkanälchen kann man nicht sicher behaupten ob ein Krebsstrang oder ein Harnkanälchen sich präsentiert, und beim Aufliegen der Zellen auf der Tunica propria kann es ebenfalls so gut die Aussenseite wie die Innenseite derselben sein. Dann erscheinen in dem betreffenden Falle Krebsstränge in dem Kapselbindegewebe und zwar mit knotigen Anschwellungen, die nicht von den Harnkanälchen abgeleitet werden können. Die Anordnung und die gleichzeitige Infiltration des Nierenbindegewebes, vornehmlich der Kapsel und der Nierenkelchwandung, sowie die zahlreichen Metastasen thun zur Genüge dar, dass es sich hier nicht um eine epitheliale Neubildung die von den Harnkanälchen ausgeht, handelt, sondern dass hier ein Prozess secundärer Natur vorliegt. Dass auch die andere Niere befallen war, ist für v. Recklinghausen kein Beweis, für eine gleichzeitige Erkrankung derselben, sondern kann sich auch auf dem Wege der retrograden Metastase leicht erklären lassen. Hat Waldeyer den Nachweis geliefert, dass sich die Carcinomzellen aus fertigen Ele-

menten entwickeln, so zeigt Weigert, in einem von ihm beobachtetem Falle, dass auch embryonale Zellen den Ausgangspunkt zur Geschwulstbildung abgeben können.

Beide Nieren eines todtgeborenen Kindes zeigen knotige Einlagerungen, in der linken Niere, die etwas grösser als normal ist, befinden sich drei weisslichgraue, leichthöckerig über die Schnittfläche hervorquellende Knötchen von 4, 7 und 13 mm Durchmesser. Die rechte Niere ist kleiner und besitzt im obern Drittel einen kirschkerngrossen Knoten.

Das miskroskopische Bild ergibt, dass die Tumormassen an den meisten Stellen von dem normalen Parenchym durch starke Bindegwebszüge abgetrennt sind. Von diesen Bindegewebszügen zweigen sich schmälere und von den letzteren wieder dünnere Bälkchen ab, so dass der ganze Knoten in ein Fachwerk geteilt erscheint. Das bindegewebige Gerüst ist sehr kernreich und blutgefässhaltig. Die einzelnen Läppchen der Knoten bieten nun ein verschiedenartiges Bild. Die am wenigsten veränderten Stellen unterscheiden sich von dem normalen Nierengewebe nur durch eine sehr unregelmässige und teilweise bedeutende Grösse normaler Elemente. Blutgefässe, Glomeruli, und die sogenannten Pseudoglomeruli, die wie Toldt gezeigt hat, den Uebergang zu den normalen Glomeruli bilden sind ganz ungeordnet im Läppchen angehäuft. Dazwischen liegen unregelmässig verlaufende Kanäle, teils mit Cylinderepithel, teils mit indifferenten, ineinander überfliessenden, durchsichtigen Zellen bekleidet.

Es finden sich ferner eingestreut breitere Kanäle, die ganz mit Zellmassen erfüllt sind und den letztgenannten gleichen. An manchen Stellen sieht man cylinderische Zellen, die in das niederige indifferente, unsegmentierte Epithel übergehen. In den stärker veränderten Läppchen gewinnen die breiten Schläuche mehr und mehr die Oberhand und zeigen öfters Ausläufer, die ein Harnkanälchen vollständig umringen können. Je stärker die Läppchen verändert

sind, je mehr verschwinden Harnkanälchen und Glomeruli, bis schliesslich das Läppchen nur noch einer durchsichtigen Protoplasmamasse besteht, in welcher ziemlich regelmässig Kerne eingestreut sind. Man sieht nur noch Blutgefässe, die netzartig den Herd durchziehen und mit einer einfachen, aus spindeligen Zellen bestehenden Wand versehen sind.

Weigert hält es für nicht schwer nachzuweisen, dass die unsegmentierten, nicht typisch epithelialen Elemente doch solchen Ursprungs sind, wenn man bedenkt, dass von deutlichen Harnkanälchen bis zu den diffusen Zellhaufen alle möglichen Uebergänge vorhanden sind. Die breiteren Zellzüge unterscheiden sich von den normalen Harnkanälchen nur durch die Dimension und das Fehlen eines Lumens, die diffusen Zellmassen von den breiten Zellverbänden nur durch die Form des ganzen Conglommerats. Das vollständige Gleichbleiben der die breiten Schläuche, wie die diffusen Zellhaufen erfüllenden Elementen schliesst ein Irrtum aus; zu guter letzt sieht man an mehreren Stellen, wie mitten unter den runden Zellkernen cylinderische Zellen der Harnkanälchenwand aufsitzen. Auch die scharfe Abgrenzung durch das Bindegewebe bekräftigt die Annahme einer epithelialen Genese.

Ueber die Histogenese des beobachteten Nierencarcinoms hegt Weigert folgende Vermutung: Nach Told und Waldeyer stellen die ersten Anlagen der Harnkanälchen Zellstränge dar, welche aus kanalartigen Fortsetzungen des Nierenbeckens hervorspriessen. Wenn nun diese Zellmassen nicht in normale Harnkanälchen übergehen sondern aus irgend welchem Anlass wuchern, so entstehen die beschriebenen Zellhaufen mit unsegmentiertem Epithel. Je nachdem ein angelegtes Harnkanälchen seiner Entwicklung nahe kommt, sehen wir nun die verschiedenen Läppchen. Die weniger veränderten mit erhaltenen Harnkanälchen und Glomeruli durchsetzt, die stark veränderten nur aus Krebszellen und Blutgefässen bestehend.

Weigert belegt die ganze Geschwulst mit dem Namen eines congenitalen Adenocarcinoms. Adenom wegen des drüsigen Charakters der gewucherten Schläuche, Carcinom weil die epithelialen Gebiete die Harnkanälchen umwuchern und sämmtliche Zwischenräume ausfüllen. Der Fall Weigert beweist, dass es sich um eine angeborene Geschwulst handelt, da das Kind totgeboren wurde; also die Annahme, dass gerade im Kindesalter diejenigen Reize auf das Nierengewebe ausgeübt werden, welche zur Entwicklung eines Carcinoms führen, hinfällig wird.

Als weitere Eigentümlichkeit der Nierencarcinome bezeichnet Weigert den Mangel an Metastasen. Den Befund, dass die andere Niere ebenfalls einen krebsigen Tumor besitzt, deutet Weigert nicht als Metastase, da dieselben zunächst in andern Organen metastasieren, wenn sie in die Blutbahn gelangt sind. Der beiderseitige Sitz der Geschwulst, dürfe nicht verwundern, da ja die Anlage derselben durch einen Entwicklungsvorgang bedingt sei.

Die Bedenken, dass ein Carcinom nicht von Blutgefässsträngen durchzogen sein kann, weist Weigert zurück, indem er bemerkt, dass nicht die ganzen Carcinomläppchen als Alveolen aufzufassen sind, sondern dass jeder einzelne Raum zwischen zwei Blutgefässen einer Carcinomalveole entspricht. Die nicht segmentierten Carcinomzellen, die einem Protoplasmahaufen mit eingestreutem Kern gleichen, können möglicherweise in Wucherung befindliche embryonale Reste bedeuten, aber auch die Möglichkeit giebt Weigert zu, dass der Nachweis der Zellgrenzen an der nicht mehr frischen Kindesleiche nicht geglückt sei.

Von den neueren Arbeiten ist es besonders diejenige von Manasse, welche in erschöpfender und klarer Weise über die Histogenese des Nierencarcinoms Aufschluss zu geben versucht. Der erste von Manasse beschriebene Fall betrifft eine 52 Jahre alte Frau, der die linke Niere exstirpiert wurde. Der Tod erfolgte nach 36 Stunden, an

Thrombose der Aorta und der rechten Nierenarterie, die Geschwulst bot folgenden Anblick: Die Niere ist 15 cm lang, 10,5 cm breit, und im Hilus über 5 cm dick. Sie ist wie eine hydronephrotische Niere beschaffen und besteht aus zwei Hauptsäcken mit grossen Seitenbuchten, die nach Aussen die dünne Wand des stark reducierten Nierengewebes haben. An mehreren Stellen ist die glatte Schleimhaut des Nierenbeckens höckerig mit durchbrechenden Tumormassen erfüllt. Am obern Ende erfüllt ein etwa apfelgrosser höckeriger Tumor vollständig einen Hydronephrotischen Sack. Das Hilusfett ist mit derben Massen durchsetzt und neben der Nierenarterie ist eine hühnereigrosse Drüse gelegen.

Die miskroskopische Untersuchung ergab zunächst, dass die in das Nierenbecken hineinragenden Tumorpartieen einen exquisit, krebsigen Bau haben, ferner zeigte sich das ganze Nierenparenchym durchsetzt mit epithelialen Zellen, die meist ovale und polyedrische Form und eine beträchtliche Grösse haben. Die Krebszapfen sind durch mehr oder minder starkes Bindegewebe begrenzt. Die Kerne sind von grosser ovaler Gestalt, ausser dem Kern finden sich noch innerhalb wie ausserhalb der Zellen helle, glänzende, runde Kügelchen, die die Russel'sche Fuchsin- und Weigert'sche Fibrinfärbung annehmen.

Ganz verschieden von diesen Gebilden liegen in den Zellen helle Bläschen mit doppelt conturierter Wandung, meist grösser als der Kern, den sie bei Seite gedrängt haben. Der Inhalt der Bläschen besteht teilweise aus einem einzigen hellen soliden Kügelchen, das im Centrum liegt, oder solche lagern zu mehreren im Kreise. In der Rinde fielen eine Menge von Hohlräumen auf, welche mit einer dünnen bindegewebigen Wand umgeben waren, darauf sassen ein- oder mehrfache Lagen epithelialer Zellen, welche die oben beschriebenen Anschlüsse verschiedentlich aufzuweisen haben. Im Lumen findet sich ein Packet solcher Epithelzellen, und von der Wandung aus sprossen

manchmal epitheliale Vorwölbungen in's Lumen, von demselben Charakter wie die wandständigen Zellen. Manasse betont, dass weder an diesen Gebilden noch am Tumor irgendwelche regressiven Metamorphosen zu bemerken seien, die Hohlräume also keine Erweichung darstellen können. Diese Räume haben enge Beziehungen zu den Krebszapfen. Nicht nur zeigen die Zellen die gleiche Gestalt, sondern die Krebszapfen lassen sich als Ausläufer der Krebsalveolen nachweisen. Dann aber gelang es Manasse zu zeigen, dass die oben beschriebenen Hohlräume direkt in Harnkanälchen übergehen, ferner konnte Manasse noch an Serienschnitten nachweisen, dass gewundene Harnkanälchen direkt in Krebsstränge übergehen. Was die Gefässe betrifft, so liess sich an diesem Fall erkennen, dass in den Bertini'schen Säulen und im Bindegewebe, um die Arterien spiralig verlaufende Lymphgefässe mit Zellen vollgepfropft waren, andererseits aber längliche den Arterien parallel verlaufende Gefässe vorhanden sind, die Manasse für Venen hält.

Das Facit dieses Falles fasst Manasse dahin zusammen, dass die Krebszapfen aus Harnkanälen entstanden sind, teils direkt, indem dieselben Hohlräume bilden, aus denen durch Epithelwucherung Krebsstränge hervorgehen. Den unträglichen Uebergang in Krebsnester konnte nach Manasse weder er noch Waldeyer beweisen, nämlich unanfechtbare Harnkanälchen, die ohne jede Grenze in in deutliche Krebszapfen übergehen.

In dieser glücklichen Lage hält Manasse Lissard, dem es gelang, bei einem Fall von primärem Nierenkrebs ausser einer Beteiligung der gewundenen Harnkanälchen noch nachzuweisen, dass die krebsige Neubildung direkt aus einer Wucherung der geraden Harnkanälchen der Marksubstanz entstanden waren.

Was die bläschenförmigen Einschlüsse betrifft, so ist Manasse sehr sceptisch. Er hält sie nicht für Parasiten auf Grund längerer Versuche an einer coccilienhaltigen

Leber, obgleich eine morphologische Aehnlichkeit nicht abzuleugnen ist. Selbst wenn dem so wäre, würde es gar nichts für die Aetiologie des Krebses beweisen, da hier nur der Impfversuch Aufschluss geben kann. Es würden sie demnach als Degenerationsprodukte des Zellprotoplasmas, oder als Leukocyten und Tochterzellen anzusehen sein.

Manasse berichtet noch über einen andern Fall von Nierencarcinom, der von oben beschriebenen etwas verschieden ist. Die untere Hälfte der Niere war durch einen höckerigen, weissen, mit einem glänzenden Bindegewebsnetz durchzogenen Tumor eingenommen, der im Durchschnitt 16 cm lang und 9 cm breit war. Durch das bindegewebige Netz hatte der Tumor einen gelappten Typus.

Mikroskopisch bot der Tumor Krebsalveolen, die durch Bindegewebe scharf abgegrenzt waren. In der Peripherie des Knotens hatten die Zellen cylindrischen und kubischen Charakter, während man im Centrum ihre Form nicht unterscheiden konnte, da sie so dicht an einander lagen, dass man nur intensiv gefärbte Kerne erkennen konnte. Die Geschwulstknoten, die näher am normalen Nierengewebe lagen, bestehen aus Hohlräumen, deren Innenwand mit cylindrischen Zellen austapeziert ist.

Hier und da gehen von der Wand papillenartige Vorsprünge aus, die mit solchen Zellen besetzt sind. Im Centrum der Alveolen liegen die Zellen oft wirr durcheinander, sodass der ganze Knoten vollgepfropft erscheint. An einzelnen Stellen kann man nun verfolgen, dass lange mit kubischem Epithel ausgekleidete Kanälchen jedenfalls gerade Harnkanälchen, direkt in jene Hohlräume einmünden, so dass die letzteren nur eine Erweiterung der ersteren darstellen.

Noch einen anderen Fall von gleichem Typus beschreibt Manasse, der mit dem von Weigert beobachteten Aehnlichkeiten besitzt. Es handelt sich um ein ein-

jähriges Kind, dessen $4\frac{1}{2}$ cm lange Niere mit ihrem medialen Teile in einen grossen Tumor übergeht, der auf dem Durchschnitt $17\frac{1}{2}$ cm lang und 13 cm breit ist. Die Geschwulst besteht aus weichen, narbigen Knoten von rein weisser Farbe, die durch derbe Bindegewebszüge abgegrenzt sind. Der Tumor hat also ebenfalls einen gelappten Typus.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt Geschwulstalveolen, die mit Zellen so vollgepfropft sind, dass man die einzelnen Formen nicht erkennen kann, da sich Kern an Kern reiht. An einzelnen kleinen Geschwulstläppchen lassen sich jedoch die Zellen noch deutlich als Cylinderepithelien charakterisieren. Auch sieht man hier Lumina. Einen direkten Uebergang unzweifelhafter Harnkanälchen in Tumorknoten konnte Manasse nicht nachweisen. Beide Tumoren sind als Carcinome von gleichem Bau anzusprechen. In beiden Fällen präsentiert sich eine grosse aus einzelnen Knoten zusammengesetzte Geschwulste, in jedem Falle haben wir solide Stränge und Nester krebsiger Natur. Daneben finden sich Hohlräume, die mit den gleichen Zellen ausgekleidet sind, die wir in den Krebsnestern vor uns haben.

Konnte Manasse bei dem letzten Fall auch nicht beobachten, dass die Harnkanälchen in die Hohlräume, und letztere in Krebsalveolen übergehen, so nimmt er es doch auf Grund eines zweiten Falles an, bei welchem er sah, dass die adenomatösen Partieen direkt in solide Krebsstränge übergehen und die ersteren mit erweiterten Harnkanälchen zusammenhängen.

Der erste Fall, welcher eine die ganze Nierensubstanz durchsetzende Geschwulst darbietet, stellt Manasse in schroffen Gegensatz zu den letzten Fällen, die einen gegen das normale Nierengewebe scharf abgesetzten Tumor darstellen, der das normale Gewebe freilässt. Manasse bezeichnet daher die erste Form als infiltrierende, die letzte Form als eine knotige. Sodann fiel noch auf, dass der

erste Tumor ganz andere Krebszellen besass, wie die zwei letzten.

Im ersten Falle die ganz heterogenen Elemente, in den zwei anderen den Harnkanälchenepithelien ähnliche Gebilde; ferner war auffallend, dass die ersteren Krebszellen schon an ihren jüngeren Stellen solide Stränge bildeten, während man an der letzten Form an den frischen Partieen den adenomatösen Typus nachweisen konnte. Die Hohlräume des ersten Falles hält Manasse für erweiterte Harnkanälchen, die der beiden letzten für adenomatöse Räume. Dafür spricht noch ferner, dass bei den letzteren Geschwulstformen Papillen mit bindegewebigem Grundstock in das Lumen hineinragen, während sonst die Sprossen der Harnkanälchen des bindegwebigen Stromas entbehrten.

Schon Sudeck hatte diese Hohlräume als Adenome angesehen und führte die carcinomatöse Entartung auf dieselben zurück. Schon er unterschied eine knotige Form, welche den adenomatösen Typus hatte und eine infiltrierende, wie sie der erste von Manasse beschriebene Fall bot, eine Ansicht, die übrigens auch Sturm lange vorher aussprach, indem er den Adenomen die Möglichkeit der carcinomatösen Entartung vindiciert.

Auch von Kahlden beobachtete einen Fall, in welchem bei einer congenitalen Cystenniere sich ein adenomatöser Ursprung carcinomatöser Partieen bot.

Interessant, wenn auch mikroskopisch nicht erschöpfend behandelt, ist auch folgender Fall von Israel, zumal sich, wie wir später sehen werden, Graupner bei der Genese der Carcinome auf ihn beruft.

Es bot sich bei der Sektion einer 47-jährigen weiblichen Leiche in der linken Niere ein fungusartiger, weisslicher Polyp, der viele höckerige Hervorragungen hatte, so dass er spitzen Condylomen nicht unähnlich war. Die Basis des Polypen war 50 Pfennigstück gross und

ging ungefähr 4 mm weit in das Parenchym hinein. Die übrige Masse des Fungus erfüllte einen hydronephrotischen Hohlraum, der nach der Zeichnung zu schliessen wohl 4—5 cm im Durchmesser gehabt haben muss.

Der Fall gewinnt dadurch Interesse, dass die Niere zum grössten Teil in hydronephrotische Säcke verwandelt ist, was auf einen grossen Stein des Nierenbeckens zurückzuführen war, der den Ureter verlegte und schliesslich noch in Gemeinschaft mit anderen kleinen Concrementen ulceröse Processe an der Schleimhaut des Nierenbeckens hervorrief.

In den Drüsen im Nierenhilus, sowie auf der Aorta, woselbst eine kirschgrosse Drüse war, fand sich markige Schwellung und darin zahlreiche, stellenweise konfluierende, weissgelbe Knötchen von Erbsengrösse, die mikroskopisch einen alveolaren Bau erkennen liessen.

Ueber den mikroskopischen Befund des Tumors weiss Israel uns zu berichten, dass das Stroma von verschiedener Stärke und wechselndem Zellreichtum war, und dass die epithelialen Zellen eine mannigfaltige Form hatten. An den Stellen, wo die Neubildung in die im Wesentlichen bindegewebige Substanz des Septums übergeht, zeigt sich eine allmählich zunehmende Wucherung des Epithels des restierenden Harnkanälchens mit Ausfüllung des Lumens, und ein atypisches Auftreten grösserer Epithelmassen in dem wuchernden Grundgewebe. Es waren nur ganz wenig fettige Veränderungen in der Geschwulst, so dass sie also noch nicht lange bestanden haben dürfte.

Aus der kurzen Beschreibung des histologischen Befundes lässt sich kein Schluss auf die Genese der Geschwulst ziehen. Doch liegt die Annahme nahe, dass die Concrementbildungen das irritierende Moment zu der bösartigen Neubildung gegeben haben, wie ja auch die Analogie der Gallenblasenkrebse die Aetiologie zu unterstützen scheint. Ob die Geschwulst von den in Wucherung befindlichen Harnkanälchen, ob sie vom Nierenbecken aus

gegangen ist, lässt die mikroskopische Untersuchung unentschieden.

Viel Interesse beansprucht ferner eine neuere Arbeit von Graupner; er teilt die Krebsgeschwülste der Niere, wie wir es bei früheren Autoren schon gesehen haben, in infiltrierende und knotige Formen ein und bemerkt, dass sich ohne Schwierigkeit die bis jetzt beobachteten Fälle diesem Schema unterordnen lassen.

Er bringt zunächst zwei Fälle der infiltrierenden Form.

Die linke Niere eines 52-jährigen Mannes gleicht in ihrer äusseren Form der einer normalen, doch ist sie 15 cm lang, 8 cm breit und 0,5 cm tief. Das Gewicht beträgt 300 Gramm. Die Oberfläche ist glatt, bis auf die des oberen Pols, den einige walnussgrosse Knoten verwölben. Das Nierenbecken ist erweitert, mit blutigen und bröckeligen Massen erfüllt, stellenweise ragen zottige, ulcerierte, bräunlich gefärbte Geschwulstmassen in das Lumen hinein. Dieselben durchbrechen an einigen Stellen die verdickte Wand des Nierenbeckens und stehen mit den übrigen Tumormassen in Verbindung, die sonst in ihrer Gesamtheit von den bröckeligen Massen im Nierenbecken abgegrenzt sind. Die Marksubstanz ist vollständig durch haselnussgrosse, gelblich gefärbte, durch spärliches Bindegewebe abgegrenzte Tumoren ersetzt. Die das Nierenbecken umgebende Geschwulstmasse ist von einer $1/2$ cm dicken Schale umgeben, die im Allgemeinen die Struktur der Nierenrinde erkennen lässt, aber sonst von feinsten gelblichen Pünktchen und Streifen durchsetzt ist.

Mikroskopisch ist folgender Befund: Unter der Kapsel ist eine schmale Zone entzündeten Nierengewebes, welches frei von Tumormassen ist. Die angrenzende Schicht zeigt neben normalen und entzündlich veränderten Nierenelementen massenhaft mit Geschwulstzellen erfüllte Räume,

welche regellos in Parenchym verteilt sind. Die Räume sind kreisrund oder entsprechen in Grösse und Form den gewundenen Harnkanälchen. Ihre Begrenzung gegenüber der Umgebung besteht in einer scharf hervortretenden Linie, die mit platten Kernen besetzt ist. Die Geschwulstmassen erfüllen vollständig die Hohlräume, nur hier und da ist im Centrum ein kleines Lumen bemerkbar.

Die Grösse und Form der Zellen ist verschieden, einige sind so gross, dass sie ein mittleres Harnkanälchen ausfüllen können, andere wieder kleiner, rundlich, vieleckig und die wandständigen plattgedrückt. Stellenweise sieht man Protoplasmamassen mit eingestreuten Kernen, ohne die Zellgrenzen wahrzunehmen. Je mehr man sich der Marksubstanz nähert, um so grösser werden die Geschwulsträume, um so mehr verschwinden die normalen Nierenbestandteile, bis auf ein dürftiges Bindegewebe mit weiten, dünnwandigen Gefässen.

An der Stelle, wo die zottigen Massen in das Nierenbecken hineinragen, zeigt sich, dass die Schleimhaut zerstört und durch nekrotische Geschwulstmassen ersetzt ist, die, soweit man es bei dem vorgeschrittenen Prozess noch erkennen kann, dem Geschwulstknoten der Marksubstanz entsprechen. Man sieht auch eine alveoläre Anordnung des Stromas an den Stellen, wo schon makroskopisch die faserige äussere Schicht des Nierenbeckens sich durchbrochen zeigt, geht die Geschwulstmasse direkt in die Knoten der Marksubstanz über. An den übrigen Stellen jedoch ist eine scharfe Grenze zwischen den der Nierenbeckenkapsel innen und aussen anliegenden Geschwulstmassen.

Ob die stellenweise in die Schleimhaut des Nierenbeckens hineinwuchernden Massen mit dem Epithel desselben zusammenhängen, liess sich nicht direkt nachweisen, da die Nekrose schon zu weit vorgeschritten war.

Metastasen fanden sich von deutlich alveolärem Bau in der Leber, den Lungen, der linken Nebenniere und in dem Gehirn.

Ueber einen anderen ähnlichen Fall berichtet auch Graupner. Es handelt sich um die linke Niere eines 17-jährigen Mädchens, die stark vergrössert ist. In der Fettkapsel sind massenhaft weisse Geschwulstknoten. Die Nebennniere der linken Seite ist ganz von Geschwulstmassen durchwachsen.

Im unteren Teil der linken Niere befindet sich ein hühnereigrosser Geschwulstknoten, der übrige Teil der Niere ist von kleineren Knoten durchsetzt, welche hauptsächlich die Marksubstanz einnehmen. Die Rinde ist regelmässig infiltriert, die Nierenbeckenschleimhaut ist an einzelnen Stellen, wie im vorhergehenden Falle von Geschwulstmassen durchwachsen, und im Becken selbst befinden sich bröckelige Massen. Metastasen sind in den retroperitonealen Lymphdrüsen, besonders in der Umgebung der Nierenvene, in den Lungen und in der Leber. Längs des Harnleisters wuchert die Geschwulst bis zum breiten Mutterbande und geht auf den Eierstock über, den sie in einen gänseeigrossen Tumor verwandelt.

Das mikroskopische Bild entspricht fast in allen Punkten dem vorhergehenden Falle, nur dass die Zellen der Geschwulst durchschnittlich klein und deutlich abgegrenzt sind. Die Geschwulstmassen haben eine deutliche Neigung in das Nierengewebe einzudringen, in welches von den als Harnkanälchen aufzufassenden Räumen Krebsstränge hineinsprossen.

Dass die Geschwulstmassen sich in den Harnkanälchen befinden und diese ausgedehnt haben, findet Graupner in beiden Fällen ausser Frage. Dafür sprechen ihm die gewundene Form des Kanälchen und die Anwesenheit einer Tunica propria. Er bezweifelt, dass die Geschwulst-

massen aus dem Harnepithel entsprossen sind. Die Form und Grösse, sowie das ganze Verhalten der Zellen sprechen ihm dagegen. Gestützt auf den von Israel beobachteten Fall, verlegt er den Ausgangspunkt der beiden soeben beschriebenen Nierenkrebse in das Nierenbecken.

Graupner berichtet noch über zwei weitere Fälle, welche er der Gruppe der knotigen Carcimone zuteilt, bei dem ersten handelt es sich um einen apfelgrossen Knoten in der rechten Niere einer 64 Jahre alten Frau, der von der Umgebung stark abgesetzt ist. Die Geschwulst ist durch ein netzartig angeordnetes Bindegewebe in grössere und kleinere Alveolen zerlegt. Die anscheinend jüngsten Alveolen an der Peripherie halten die Mitte frei und sind mit mehr cylindrischen Elementen ausgekleidet. Metastasen von gleichem Bau sind in der Darmserosa und in der Leber.

Beim zweiten Fall handelt es sich um einen 58-jährigen Mann, der in der Rinde der linken Niere einen kirschgrossen Knoten hat; derselbe ist von der Umgebung deutlich abgegrenzt. Ausser demselben befinden sich in den beiden Nieren in der Rindensubstanz hanfkorngrosse weissliche Knötchen, die nicht abgekapselt zu sein scheinen.

Diesem Fall wendet Graupner sein ganzes Interesse zu, um zu beweisen, dass es ein Adenocarcinom fötalen Ursprungs ist, lässt jedoch, wie wir sehen werden, die Möglichkeit offen, dass es sich um fertiges, fötalen Charakter wieder angenommenes Gewebe handeln kann.

An den grösseren abgekapselten Knoten bietet sich dasselbe Bild, wie wir es bei der alveolaren Form kennen gelernt haben. Die kleinen Knötchen bieten jedoch einige Eigentümlichkeiten, die bemerkenswert sind.

Inmitten der normalen Rindensubstanz erkennt Graupner einen Herd gewundener Kanälchen, deren Zellen das Eosin schwach annehmen, während die mit Hämatoxylin

blau gefärbten Kerne deutlich hervortreten. Das Lumen erscheint infolge der niedrigen Epithelien weiter, und die Tunica propria ist deutlich zu erkennen. Diese kleinen Herde sind nicht durch Bindegewebe abgegrenzt. Graupner deutet den Befund nun folgendermassen: Der grössere Tumor ist ein zweifelloses, gegen die Umgebung abgegrenztes Adenocarcinom, das von den Harnkanälchen ausgegangen ist. Dass es von dieser ausgeht, und keinen versprengten Gewebsteilen seine Existenz zu verdanken hat, beweisen die verschiedenen kleinen, in ihren ersten Anfängen befindlichen Adenome, welche die erweiterten Harnkanälchen darstellen.

Nun bieten dieselben aber zwei bemerkenswerte Eigentümlichkeiten. Die Zellen sind morphologisch von denen normaler Harnkanälchen total verschieden, sie sind kleiner und haben ihr differenziertes Protoplasma verloren. Die radiäre Streifung der Zellperipherie hat einer homogenen Masse Platz gemacht, und die einzelnen Elemente sind deutlich abgegrenzt.

Die zweite Sonderheit besteht darin, dass diese Herde von der Umgebung nicht abgegrenzt sind.

Beide Momente gelten Graupner als Beweis für die fötale Natur der kleinen Herde. Das Zellprotoplasma hat sich noch nicht differenziert, und die einzelnen Elemente sind noch deutlich abgegrenzt. Dann hat die jugendliche Natur dieser Herde noch keinen so grossen Reiz auf die Umgebung ausgeübt, dass sich eine bindegewebige Kapsel bilden konnte.

Andererseits hält Graupner die Möglichkeit für gegeben, dass das differente Verhalten dieser Zellindividuen auf eine regressive Metamorphose sie zurückführen lässt.

Den Einwand, dass die kleineren Tumoren als Metastasen aufzufassen seien, hält Graupner für möglich, stellt jedoch das Ergriffensein der anderen Niere, der

typische Bau der kleinen Herde und die Reaktionslosigkeit der Umgebung dagegen.

Ich glaube, dass keiner der drei Gründe gegen Metastasen sprechen, denn auf retrogradem Wege können die Geschwulstelemente in die andere Niere gelangt sein. Zweitens braucht die Umgebung auf frische Metastasen noch nicht mit einem entzündlichen, oder sonst welchem reaktiven Vorgange zu antworten. Der typische Bau kann rein zufällig sein, und endlich ist der embryonale Typus bei einem 58-jährigen Manne schlecht angebracht, so verführerisch auch die Analogie des Falles von Weigert ist. Wenn dort die Tumormassen bei einem todtgeborenen Kinde fast so gross wie diejenigen bei dem älteren Manne sind, warum sollen dann bei letzterem die embryonalen Elemente mit ihrer Verbreitung solange zurückgehalten haben, dessen Nieren doch sicherlich mehr Schädlichkeiten ausgesetzt waren, als diejenigen eines todtgeborenen Kindes.

Wenn es metamorphosierte Elemente sind, so muss man grössere Abstufungen der Zellveränderungen erkennen. Die regressive Metamorphose tritt nicht an verschiedenen Stellen, dazu noch zweier Organe, zu gleicher Zeit in dieser Regelmässigkeit auf. Dann würden doch auch sicherlich etwaige entzündliche Reizerscheinungen regressiven Veränderungen vorausgeeilt sein; doch die Umgebung der kleinen Knötchen bietet keine Entzündungserscheinung und keine reaktive Wucherung. Es bleibt also nur die Annahme von Metastasen, die von dem Adenocarcinomknoten ausgehen.

Die Litteratur ist in allerneuester Zeit durch einen von Kischensky mitgeteilten Fall bereichert worden. Es handelt sich um einen primären Plattenepithelkrebs der Nierenkelche und Metaplasie des Epithels der Nierenkelche, des Nierenbeckens und des Ureters.

Aus dem Krankenjournal entnehmen wir Folgendes:

Die Patientin war 32 Jahre alt und wurde im Januar 1900 ins Spital Kaiser Paul I. zu Moskau aufgenommen. Das rechte Kniegelenk war ankylotisch angeschwollen und sehr schmerzhaft. Die rechte Nierengegend war angeschwollen und schmerzhaft. Der Harn enthielt Eiter. Im April 1900 starb die Kranke.

Von dem Sektionsprotokoll ist Folgendes bemerkenswert: Der untere Teil des rechten Unterschenkels ist auf eine Strecke von 8 cm durch ein Neoplasma ersetzt. Die Geschwulst ist auf dem Durchschnitt grau-gelblich gefärbt und an einigen Stellen käseähnlich.

Die Leber ist stark deformiert und zeigt zahlreiche Verwachsungen mit ihrer Umgebung, besonders mit der rechten Niere. Die ganze rechte Hälfte ist hügelig und gelblich-weiss verfärbt. Auf der Schnittfläche ist das Gewebe Gummata nicht unähnlich. Die linke Leberhälfte birgt zerstreut Knötchen von Erbsen- bis Walnussgrösse.

Das Diaphragma ist an einigen Stellen mit kleinen Knötchen besetzt, an anderen völlig in Neoplasma verwandelt.

Die rechte Niere ist 10 cm lang, 7 cm breit und 5 cm dick. Das Nierengewebe besteht aus Neoplasma, Binde- und Fettgewebe. Mitten im entarteten Gewebe finden sich kleine zusammenhängende Höhlen mit Eiter erfüllt, die Wände derselben sind teils mit weissen zerbröckelnden Massen, teils mit papillären Wucherungen bedeckt. Die Neubildung geht am oberen und äusseren Rande der Niere direkt in die Leber über. Der rechte Ureter ist überall verdickt. Sein Lumen ist bedeutend vergrössert, und die unteren Partieen sind mit kreidigen Massen verstopft. Im Nierenhilus sind vergrösserte Lymphdrüsen, die auf dem Durchschnitte weiss erscheinen.

Die linke Niere ist vergrössert und ihre Oberfläche ist mit gelblichen Flecken besetzt, die von einem roten Hofe umgeben sind.

Der linke Ureter ist entzündet, und seine Schleimhaut mit Eiter bedeckt.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt Folgendes:

Die genannten eiterigen Höhlen geben sich als Nierenkelche zu erkennen. Die Schleimhaut des Nierenbeckens, der Nierenkelche und des Ureters ist kutisartig verändert. Die oberflächlichen und tieferen Epithelschichten sind verhornt. Die ersteren stellen sich als ausgedehnte, geschichtete Massen dar, die tieferen Partieen strahlen, dem Bilde von ausgespreitzten Fingern ähnlich, in das angrenzende Gewebe aus und bilden daselbst Krebsnester. Die tieferen Schichten bieten das Bild einer lebhaften Kernteilung. Das Bindegewebe unter dem Epithel ist mit Lymphocyten stark infiltriert. Auf der Schleimhaut der Nierenkelche sind an einigen Stellen papilläre Wucherungen zu sehen. Die Zellen des Neoplasmas haben polygonale Form, doch prävalieren platte Elemente. Sie haben eine grosse Neigung zur Verhornung mit Bildung von Epithelperlen. In diesen befinden sich unregelmässig geformte Kalkconcremente. Viele Epithelien sind durch stachelförmige Brücken untereinander verbunden. Normales Nierengewebe ist an den meisten Schnitten nicht mehr zu erkennen.

Die linke Niere zeigt albuminöse Degeneration. Der linke Ureter ist entzündet und mit Eiter erfüllt.

Die Blase ist eiterig entzündet. Die Metastasen in der Leber zeigen Epithelperlen am Rande mit cylindrischen Elementen, im Centrum mit plattgedrückten; doch sieht man weder Verhornung noch Verkalkung, noch die stachelförmigen Fortsätze vieler Zellen.

Die Metastasen im Zwerchfell bieten ein ähnliches Bild, während diejenigen der Lymphdrüsen und die im rechten Kniegelenk viele Perlen mit Concrementen und Verhornung zeigen.

Kischensky zieht folgende Schlüsse. Die Geschwulst ging von den Nierenkelchen aus. Dafür sprechen sowohl

die Form der Zellen, die dem Uebergangsepithel der Harnwege gleichen, als die direkte Beobachtung stärkerer Wucherung des Epithels in den tieferen Schichten mit Durchwucherung des angrenzenden Gewebes und Bildung von Krebsnestern.

Dass der Tumor nicht vom Knochen ausgeht, ist klar, da die epithelialen Elemente nur sekundär dorthin gelangen können. Dem Ausgangspunkt von der Leber wiederspricht das Fehlen eines Ueberganges von den Leberzellen oder Gallenkapillaren.

Die Schleimhäute haben infolge der Wucherung des Epithels den Charakter der Epidermis angenommen.

Die stacheligen intercellulären Brücken hält Kischensky für beginnende Verhornung.

Die Kalkconcremente in den Zellen glaubt er aus hyalinen Bildungen hervorgegangen.

Eigentümlich erscheint ferner, dass die Kalkablagerung und Verhornung in den Metastasen der Leber nicht ausgesprochen ist.

Die Entzündung des Nierenbeckens und der übrigen Harnwege hält Kischensky für einen sekundären Prozess, hervorgerufen durch Stagnierung des Urins infolge des durch Geschwulstteile verlegten Ureters. Andererseits glaubt Kischensky dass der entzündliche Prozess des anderen Nierenbeckens primärer Art ist.

Ich glaube, dass nichts im Wege steht, wenn wir auch bei der krebsigen Niere die entzündlichen Erscheinungen als primär annehmen können, so gut wie bei der anderen Niere Kischensky eine Pyelitis ascendens annimmt.

Dass auf entzündlicher Basis sich Carcinom entwickelt, ist eine längst bekannte Thatsache, und ich glaube, in dem von Kischensky beobachteten Falle einen entzündlichen Reiz für die atypische Epithelwucherung verantwortlich machen zu müssen.

Von diesem Gesichtspunkte aus bietet der Fall von Kischensky den Abschluss und die Bestätigung der von Graupner und Israel beobachteten analogen Fälle. Wir können somit einen Nierenkrebs, der vom Nierenbecken beziehungsweise den Kelchen ausgeht, den eigentlichen primären Nierenkrebsen gegenüber stellen, welche ihren Ausgangspunkt vom Nierenparenchym nehmen. Die erstere Form hat, wenn wir die Fälle von Graupner und Kischensky betrachten, die Tendenz, das Nierengewebe diffus zu infiltrieren und hat dieselben Zellelemente, nämlich die sogenannten Ubergangsepithelien. Die infiltrierenden Formen der von Waldeyer und Manasse beobachteten Fälle sind ebenfalls zu dieser Kategorie zu rechnen wegen der Aehnlichkeit der Zellformen, obwohl ein Ausgangspunkt dort nicht nachgewiesen wurde. Der von Israel beobachtete Fall tritt nicht in das Nierengewebe ein. Wir würden also vielleicht den von Graupner gemachten Vorschlag, diese Kategorie als infiltrierende Form zu bezeichnen, dahin modifizieren, dass wir die Genese berücksichtigend, sie als vom Nierenbecken ausgehende Art hinstellen. Wie ja nach einer neueren Anschauung nach Kupfer und Semper über die Entwickelung der Niere, die Marksubstanz mit ihren Sammelröhren aus dem Harnleiter, die Rindensubstanz dagegen mit den gewundenen Kanälchen und Henle'schen Schleifen aus dem sogenannten Nierenblastem entstehen soll, so könnte ja auch die Geschwulstbildung von diesen beiden Teilen des Harnapparates ausgehen.

Geht die Geschwulst von den centralen Nierenpartieen aus, so haben wir meistens die infiltrierende Form des Krebses vor uns, geht sie von den Rindenpartieen aus, so haben wir es mit der meistens als knotig beschriebenen Form zu thun. In dieses Schema passen sämtliche angeführten Fälle.

Die Carcinome des Kindesalters müssen, was ihre Genese betrifft, von denen des gereiften Alters scharf

abgegrenzt werden. Ob wir es mit versprengten Nebennierenkeimen oder mit gewucherten foetalen Keimen zu thun haben, müssen wir noch als offene Frage betrachten.

Die Fälle, die ich im pathologischen Institut der Universität Freiburg i. B. zu untersuchen Gelegenheit hatte, gehören alle den Nierenkrebsen des späteren Alters an, sie mögen daher als Beitrag zur Casuistik dieser Geschwülste dienen.

Bei dem ersten Falle handelt es sich um eine 59-jährige Frau, B. R., die im Jahre 1895 starb. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete auf primären Nierenkrebs, Fettherz und Lungenoedem.

In dem Sektionsprotokoll finden sich folgende Angaben: Die linke Niere ist auf das Doppelte vergrössert, hat dabei aber ihre Form erhalten, die Kapsel ist leicht abzulösen, das ganze Organ zeigt sich in einen narbig weissen Tumor von weicher Konsistenz verwandelt. Auch auf dem Durchschnitt hat der Tumor in den beiden unteren Dritteln ein markig weisses Aussehen, während das obere Drittel von reichlichen Hämorrhagien durchsetzt ist. Das Nierengewebe ist an einzelnen Stellen noch zu erkennen, wo es von der Kapsel aus keilförmig in die Tumormassen einstrahlt. Nach rechts von dieser Niere, etwas unterhalb gelegen, findet sich auf der Wirbelsäule aufliegend, ein etwas mehr wie hühnereigrosser Tumor, der von einer deutlich ausgesprochenen Kapsel umgeben ist und an vielen Stellen auf dem Durchschnitt eine zerfliessende Masse zeigt. Die Niere der anderen Seite, sowie die Leber sind intact. In der Blase befindet sich trüber, graugelb gefärbter Inhalt, die Blasenschleimhaut ist stark gerötet.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden hauptsächlich Stücke gewählt, in denen ein Rest von Nierengewebe noch erhalten war. Die Untersuchung solcher Schnitte ergiebt, dass am Rande die Glomeruli noch vollständig erhalten sind, wenn auch ihre Kapsel etwas ver-

dickt ist. Zwischen erhaltenen Glomeruli finden sich relativ viele verödete, die in eine ziemlich kernarme homogene Kugel verwandelt sind.

Dementsprechend zeigt auch das Zwischengewebe die für die Schrumpfniere charakteristischen Veränderungen, insofern als das Zwischengewebe ausserordentlich stark gewuchert ist, und die spärlichen Harnkanälchen durch grosse Massen von sehr kernreichem Gewebe von einander getrennt sind. Zwischen dem Nierengewebe und dem angrenzenden Carcinomgewebe findet sich eine derbe und ziemlich breite Kapsel, in der hier und da noch Reste von atrophischen Harnkanälchen zu erkennen sind. Das Carcinom selbst hat einen ziemlich regelmässigen Bau, insofern als grössere Territorien desselben, die bei schwacher Vergrösserung ein halbes bis ein ganzes Gesichtsfeld einnehmen, durch breite, derbe Bindegewebssepta von einander getrennt sind, die mit der eben erwähnten Kapsel in Verbindung stehen. Ein solcher abgekapselter Teil des Carcinoms besteht dann wieder aus einer ganzen Anzahl kleiner epithelialer Complexe, die durch ein ganz zartes Stroma von einander getrennt sind. Es handelt sich teils um epitheliale Felder und andernteils auch um langgestreckte, rankenartige Gebilde, die im Zusammenhang mit ganz zartem Stroma an den Bau der gutartigen Nierenpapillome hier und da erinnern. Die Epithelien des Carcinoms sind hohe Cylinderepithelien mit einem langgestreckten Protoplasmaleib. Dieser Protoplasmaleib hat ein ganz helles, durchsichtiges Aussehen, ähnlich wie Zellen, welche Schleim absondern. Auf diese Weise kommt hier und da ein Bild zu Stande, welches an verschleimende papillomatöse Ovarialcysten erinnert, und diese Aehnlichkeit ist namentlich da gross, wo die Cylinderepithelien im Querschnitt getroffen sind, denn dort entsteht ein ganz gleiches Bild, wie es die bekannte Mosaikzeichnung in den Ovarialcysten darbietet. Bemerkenswert ist noch die geringe Nekrose, welche der Tumor darbietet.

Der zweite Fall betrifft einen 62 Jahre alten Oberförster S. der im April 1893 starb. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautet auf Carcinom der Niere und der Leber. Die Leber ist von zahlreichen, weisslich-rötlichen Knoten durchsetzt, die alle etwa von walnussgrösse sind, die Gallenblase ist frei von Geschwulstelementen. In der rechten Niere befindet sich eine ziemlich dicke, weisslich-gelbliche Neubildung, welche sich vom Nierenbecken aus strahlig in das Parenchym hinein erstreckt und dasselbe substituiert.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt ganz im Gegensatz zum erst beschriebenen Tumor eine ausserordentliche Neigung zu Gewebsnekrose, so dass in den sehr grossen Schnitten nur an einzelnen Stellen noch das Carcinomgewebe deutlich erhalten ist. An den besagten Stellen finden sich epitheliale Nester von ganz ungleichmässiger Gestalt, vielfach hirschgeweihartig verzweigt, welche aus mässig kurzen kubischen Epithelien mit intensiv blau gefärbten ovalen Zellkernen bestehen. Diese Nester sind durch ein breites Stroma von einander getrennt, so dass nach dieser Richtung viel Aehnlichkeit mit den weniger bösartigen Formen der Plattenepithelkrebse besteht. Das Stroma ist zum Teil verschleimt und zeigt längliche Kerne, an deren Spitzen sich fast unmittelbar ein länglicher Fortsatz des Protoplasmas anschliesst. Viele Partieen des Stromas zeigen aber die Kerne nur noch ganz blass gefärbt und wieder andere Partieen weisen fast gar keine Kernfärbung mehr auf. Durch Vergleich mit Uebergangsbildern gelangt man zur Ueberzeugung, dass die Nekrose in diesem Krebs nur zum geringeren Teil auf das Epithelgewebe beschränkt ist und zum grossen Teil auf Rechnung des Stromas gesetzt werden muss. In ganz vereinzelten Partieen des Tumors ist epitheliale Wucherung eine stärkere, so dass hier das Stroma an Masse zurücktritt. Hier treten zwischen den soliden Epithelzapfen und Nestern auch einzelne, drüsenschlauchartige Gebilde hervor.

Der dritte Fall handelt von einer 66 Jahre alten Frau C. S., welche am 20. Mai 1897 starb. Aus dem Krankenjournal Nr. 154 entnehmen wir, dass die Patientin 3 Jahre lang Schmerzen in der rechten Seite gehabt hatte und nur im Liegen Wasser lassen konnte. Der untere Pol der rechten Niere war deutlich zu fühlen und ebenso schien die Oberfläche nicht ganz regelmässig. Der Urin bestand bei ihrer Aufnahme in das Spital zur Hälfte aus Blut. Am rechten Oberschenkel hatte sich in der letzten Zeit eine cylindrische, schmerzhafte Anschwellung gebildet.

Aus dem Sektionsprotokoll entnehmen wir Folgendes: Die linke Nebenniere enthält im unteren Teile einen kirschgrossen, markigen roten Tumor, sonst zeigt sie ein fleckiges, gelbliches Aussehen der Substanz. Die linke Niere ist in reichliches Fett gehüllt, erscheint etwas verkleinert. Die Kapsel ist adhärent und die Oberfläche zeigt narbige Einziehungen und Granulierungen.

Die rechte Niere ist bedeutend vergrössert, ihre Kapsel ist adhärent, und an der Oberfläche sitzen knotige kirsch- bis walnussgrosse Hervorragungen.

Auf dem Schnitt sieht man die unteren 2 Drittel der Niere umgewandelt in eine Geschwulstmasse mit gelblich durchscheinendem Kern. Die äusseren Teile sind rötlichweiss und weich. Das betreffende Gewebe zeigt lappigen Bau, ausserdem enthält die Niere einen haselnussgrossen hämorrhagischen Knoten, ähnlich, demjenigen in der linken Nebenniere. Der Harnleiter ist normal. Die etwas vergrösserte Schilddrüsse zeigt einen weissen kleinen markigen Knoten. Der rechte Oberschenkel ist verkürzt. Der Knochen faustdick aufgetrieben und unter der Linea intertrochanterica gebrochen. Der Knochentumor ist dunkelrot und weich. An der Bruchstelle ist das Mark in die Tumormasse verwandelt und der Knochen von innen heraus zerstört.

Der mikroskopische Befund ist folgender: Der Tumor bildet ein ausserordentlich kernreiches Stroma, dasselbe

an manchen Stellen so reichlich, dass ihm gegenüber das Epithel zurücktritt und daher zunächst der Eindruck eines Sarkoms erweckt wird. An anderen Stellen zeigt sich jedoch deutlich, dass der Tumor aus alveolär angeordneten Epithelien zusammengesetzt ist. Hier treten dann auch wieder Bilder auf, die an diejenigen im ersten Fall erinnern, es sind nämlich hier kleine aber auch manchmal rankenartig verzweigte epitheliale Gebilde durch ein ganz zartes Stroma mit langen dunkelgefärbten, spindelförmigen Kernen von einander getrennt. Hier und da zeigt das Protoplasma der Epithelzellen dieselbe helle durchsichtige Beschaffenheit, die schon im ersten Falle hervorgehoben wurde, nur tritt sie nicht mit derselben Deutlichkeit und in derselben Ausdehnung hervor. Von normalem Nierengewebe ist in diesem Schnitte nichts mehr zu erkennen. Ausgedehnte Territorien des Tumors sind nekrotisch.

Der vierte Fall betrifft eine 47 Jahre alte Frau, A. St., welche im Jahre 1897 in der chirurgischen Klinik starb.

Aus dem Krankenjournal entnehmen wir, dass man auf der rechten Seite des Unterleibes eine über kindskopfgrosse Geschwulst mit glatter Oberfläche fühlt. Die Consistenz ist fest, die Geschwulst ist bei dem Palpieren nicht druckempfindlich, sie lässt sich nach der rechten Lumbalgegend leicht verschieben. Der Harn enthält Blut und Eiter.

Die von ihrem Platze abgewichene Niere wurde durch eine Operationan der hinteren Bauchwand fixiert. Die Patientin starb 3 Monate nach ihrer Aufnahme in die Klinik an allgemeinem Kräfteverfall.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete auf Krebs der rechten Niere, eiterige Nierenbecken. Entzündung beiderseits, eiterige Blasenentzündung, körnige Lungenentzündung in beiden Oberlappen, Krebsmetastasen in beiden Lungen und Druckgeschwür.

Das Sektionsprotokoll lautet folgendermassen: Stark abgemagerte weibliche Leiche, im rechten Hypochondrium verläuft eine 12 cm lange, der Linea alba parallele Narbe, die von einer Laparotomie herrührt. Am Kreuzbein ein handtellergrosser bis auf den Knochen reichender Substanzverlust. Bei Eröffnung der Bauchhöhle bemerkt man, dass eine Anzahl Darmschlingen, besonders in der Nähe der Wunde, mit der Bauchwand verklebt sind. Die Baucheingeweide liegen im allgemeinen in normaler Lage, nur drängt sich rechts vom Nabel eine kindskopfgrosse Geschwulst zwischen den Därmen hervor, deren Oberfläche mit der Bauchwand fest verwachsen ist. Diese Geschwulst besteht in ihrem oberen Abschnitte aus der oberen Hälfte der in ihrer Form noch unveränderten Niere. Der untere grössere Abschnitt der Geschwulst besteht aus derbem weisslich-grauem Gewebe, in dem eine Reihe gelbe Erweichungsherde hervortreten. Drei walnussgrosse mit Eiter gefüllte am vorderen Rande der Geschwulst gelegene mit derber Kapsel abgeschlossene Eiterherde scheinen die durch die Geschwulst verdrängten Nierenkelche darzustellen. Der rechte Harnleiter, welcher mit der Geschwulst verwachsen ist, ist erweitert und führt zu der nicht carcinomatös entarteten Partie der Niere. Mit der Sonde kann man vom oberen Abschnitte des Nierenbeckens in das sich in den Tumor hineinerstreckende Nierenbecken gelangen. Die linke Niere ist abnorm gross und von weisslicher grauer Farbe. Die Struktur des Parenchyms ist verwischt, das Nierenbecken ist mit Eiter und Concrementen gefüllt. Der Ureter ist erweitert, die Blasenschleimhaut ist verdickt und gerötet. In derselben befindet sich wenig dünnflüssiger Eiter. Die Milz ist gross und derb und bereits in Fäulnis übergegangen. Die Leber zeigt ausser geringfügiger Verfettung nichts Besonderes, der Oberlappen der linken Lunge zeigt eine Reihe erbsen- bis bohnengrosser verkäster Herde, im Unterlappen fühlt man an der Vorderfläche einen kirschgrossen

festen Knoten, der sich auf dem Durchschnitt als eine schon erweichte Lungenmetastase des Nierentumors erweist. Auch der Oberlappen der rechten Lunge ist zum Teil käsig entartet, im mittleren Lappen findet man eine kirschkerngrosse frische Metastase.

Dieser Tumor ist ausgezeichnet durch eine ausserordentliche Brüchigkeit, so dass bei Herstellung der mikroskopischen Präparate trotz der grossen Sorgfalt viel Carcinomgewebe ausfällt. In den Schnitten ist noch Nierengewebe enthalten, dessen Glomeruli deutlich erkennbar sind; dagegen sind die Harnkanälchen zwischen den Glomeruli nur noch stellenweise zu erkennen. Es hat sich vielmehr am Zwischengewebe ebenfalls Carcinomgewebe sekundär entwickelt, welches die Harnkanälchen zerstört hat, während die Glomeruli sich als resistent erweisen. Von der Hauptmasse des Tumors ist dieses als Niere noch deutlich erkennbare Gewebe durch eine breite Bindegewebskapsel abgegrenzt. In dieser Bindegewebskapsel sind ebenfalls carcinomatöse Nester, die aus polygonalen Zellen zusammengesetzt sind.

Das Stroma, das diese Epithelinseln von einander trennt, ist ein ausserordentlich kernreiches.

Innerhalb dieser sehr ausgedehnten von runden und ovalen Kernen durchsetzten Partieen sind auch wieder kleine auseinander gesprengte Teile von epithelialen Inseln zu sehen. An vielen Stellen ist epitheliale Wucherung so sehr ausgedehnt, dass die einzelnen Nester fast unmittelbar an einander stossen, nur hier und da erkennt man an derartigen grösseren carcinomatösen Partieen ein feines Stroma, das eine Abgrenzung in einzelne Alveolen bewirkt.

Wenn wir die vier Fälle im Zusammenhange betrachten, so können wir den ersten und dritten, welche grosse Aehnlichkeit haben, in Gegensatz zu dem zweiten

und vierten, die sich ebenfalls gleichen, bringen. Der erste und der dritte Fall haben die gleichen cylindrischen, verschiedentlich rankenartig verzweigten Epithelnester, dann eine ähnliche Anordnung des Stromas, wie wir sie in den gutartigen papillären Nierenadenomen sehen und bietet ferner die Analogie mit den colloidhaltigen Zellen eines papillären, verschleimenden Ovarialsystems. Auch die Abkapselung spricht nicht gegen Adenom da manche derselben vom Nierenbecken scharf abgegrenzt sind.

Eine grosse Neigung zur Nekrose bildet das Hauptmerkmal des zweiten und vierten Falles, in denen jedoch die Randpartie uns ein einigermassen klares Bild verschaffen. Wir haben hier ganz im Gegensatz zu den beiden andern Fällen den Typus eines weniger bösartigen Plattenepithelkrebses vor uns. Dafür spricht erstens die polygonale und von dem normalen Harnepithel ganz different Beschaffenheit der epithelialen Elemente und die Anordnung des ziemlich beträchtlichen Stromas.

Was den Ausgangspunkt der vier Tumoren betrifft, so müssen wir infolge der Unzulänglichkeit der mikroskopischen Bilder auf den direkten Nachweis der Uebergänge der Geschwulstteile aus normalem Harnepithel oder der Schleimhaut des Nierenbeckens verzichten, doch gibt uns die Analogie der bisher beobachteten Fälle die Berechtigung, auch die vorliegenden, was das mikroskopische Bild anbetrifft, dem bekannten Schema einer knotigen und infiltrierenden Form einzureihen.

Dass es sich nicht im ersten und dritten Fall um versprengte Nebennierenkeime handelt, beweist, obwohl die ausgesprochene colloidartige Infiltration der Zellen im ersten Falle für eine solche sprechen könnte, der papilläre Charakter der Geschwulst und das Alter.

Wir müssen uns mit der Annahme begnügen, dass in diesen Fällen das Carcinom aus einem papillären Adenom mit der ausgesprochenen Neigung, krebsig zu werden, entstanden ist.

Die beiden andern Fälle entsprechen den von Graupner und Kischensky als vom Nierenbeckenepithel ausgehend geschilderten Formen.

Die Möglichkeit des Ausgangs vom Nierenbecken lässt uns im zweiten Falle schon der makroskopische Befund annehmen. Im vierten Falle kann die beiderseitige Nierenbeckenentzündung, welche auf der nicht von dem Krebs befallenen Seite noch Concrementbildungen aufwies, ätiologisch nach der Analogie des von Israel beobachteten Falles für das Carcinom verantwortlich gemacht werden.

Wenn wir das Alter der an den Nierenkrebsen Verstorbenen uns vergegenwärtigen, so haben wir es mit einem Falle des gereifteren Alters und drei Fällen des beginnenden Seniums zu thun.

Die Fälle von Waldeyer betreffen 2 Erwachsene mittleren Alters, die von Manasse anscheinend ebenfalls drei Erwachsene, drei Fälle von Graupner das spätere Alter, ebenso der von Israel beobachtete Fall, während Weigert ein totgeborenes Kind, Graupner andererseits ein 17-jähriges Mädchen und Manasse ebenfalls ein einjähriges Kind vorstellt.

Wenn wir die Arbeit von Rohrer statistisch verwerten, so finden wir im Alter von 0—10 Jahren 37 Fälle, von 10 bis 30 Jahren 9 Fälle, von 30 bis 50 Jahren 16 Fälle, von 50 bis 70 Jahre und darüber 19 Fälle primären Nierenkrebses.

Wenn wir diese statistischen Daten überblicken, so sehen wir, dass das frühe Kindesalter ein erhebliches Kontingent zu den primären Nierenkrebsen stellt. Die Zahlen sinken dann bis zu den 40er Jahren, in welchen dann ein rasches Aufsteigen erfolgt, das ungefähr in der Mitte der 60er Jahre den Höhepunkt erlangt.

Wir gewinnen demnach statistisch den Eindruck, dass die Carcinome des Kindesalters von denjenigen der vorgerückteren Lebensjahre verschieden sein müssen,

worüber ja der mikroskopische Befund, speziell der von Weigert und Manasse beobachteten Fälle, uns nicht im Zweifel lässt.

Was das Geschlecht anbetrifft, so wurden nach der Rohrer'schen Statistik 68 Männer und 31 Frauen befallen, nach der von Henze 26 Männer und 11 Frauen (exclusive 14 Kinder).

Nach den von uns angeführten Fällen wurden, soweit sich das Geschlecht ermitteln liess, 4 Männer und 7 Frauen befallen.

Das Resultat der Statistik ergiebt ein Ueberwiegen des männlichen Geschlechts, was wohl darauf beruhen mag, dass die männliche Niere im Allgemeinen mehr Schädlichkeiten ausgesetzt wird.

Ueber die Dauer der Erkrankung lassen fast alle Arbeiten im Unklaren, doch können wir, soweit die Berichte uns Aufschluss geben, zwei Jahre als Durchschnitt annehmen.

Was den Sitz der Geschwulst anbelangt, so befanden sich nach Rohrer 52 rechts und 50 links und 12 beiderseits.

Nach Henze 23 rechts, 24 links, 1 beiderseits.

In unseren Fällen finden sich 7 links, 4 rechts.

Was die Metastasen anbetrifft, so hatte Rohrer unter 115 Fällen bei 50 Metastasenbildungen erwähnt gefunden. Henze von 56 Fällen bei 33. In 15 Fällen, die wir erwähnten boten sich in 7 Metastasen. Wir können also somit annehmen, dass in der Hälfte der Fälle sich Metastasen vorfinden.

Der Häufigkeit nach werden zunächst die Lungen, dann die Leber und die retroperitonealen Lymphdrüsen befallen. — Bei unseren vier Fällen befanden sich noch Metastasen in den Nebennieren, dem Oberschenkel und wahrscheinlich auch der Schilddrüse.

Was nun die Einteilung der Carcinome des späteren Lebensalters betrifft, so nähern wir uns der Sudeck'schen

Anschauung mit der Modifikation, dass die knotige Form wahrscheinlich sich aus einem gutartigen papillaren Aednom entwickelt, während wir mit Graupner und Kichensky den Ausgangspunkt, der infiltrierenden Form in das Nierenbecken verweisen. Man dürfte also bezeichnender, die Genese berücksichtigend, diese Nierentumoren in bösartige papilläre Adenome und Nierenbeckenkrebse einteilen.

In dieses Schema passen sowohl die von den übrigen Autoren beobachteten Fälle des späteren Alters, wie die von uns beschriebenen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern Herrn Geheimen Hofrat Prof. Dr. Ziegler und Herrn Prof. Dr. von Kahlden nochmals herzlich zu danken für gütige Unterstützung bei der Anfertigung meiner Arbeit.

Litteraturverzeichnis.

1. **Birch-Hirschfeld.** Lehrbuch der pathologischen Anatomie Bd. 2,2, p. 386. Inaug.-Dissertation. 1895.
2. **Graupner.** Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie. Bd. 24. 1898, p. 399.
3. **Grawitz.** Virchows Archiv. Bd. 93, p. 39.
4. **Henze.** Dissertation über einen Fall von primärem Nierenkrebs unter besonderer Berücksichtigung der Metastasen bei solchem. Freiburg 1888.
5. **Hertwig.** Elemente der Entwicklungsgeschichte. 1900. S. 223.
6. **Israel.** Virchows Archiv. Bd. 86, p. 359.
7. **von Kahlden.** Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie. Bd. 13.
8. **Kischensky.** „Primärer Plattenepithelkrebs der Nierenkelche und Metaplasie des Epithels der Nierenkelche, des Nierenbeckens und des Ureters“. Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie. 1901.
9. **Manasse.** Virchows Archiv. Bd. 142, p. 164.
10. **Müller,** Hermann. Disseration über einen Fall von primärem Nierencarcinom. München 1882.
11. **von Pereverseff.** Virchows Archiv. Bd. 59, p. 227.
12. **von Recklinghausen.** Virchows Archiv. Bd. 100, p. 503.
13. **Rohrer.** Dissertation: „Das primäre Carcinom der Niere“. Zürich 1874.
14. **Senator.** Die Erkrankungen der Niere. Spezielle Pathologie und Therapie. Nothnagel. Bd. 19, H. 2. 1896.
15. **Sturm.** „Ueber das Adenom der Niere“. Archiv f. Heilkunde. 1875. Bd. 16,3, p. 230.
16. **Sudeck.** „Ueber die Struktur der Nierenadenome“. Virchows Archiv. Bd. 133.
17. **Waldeyer.** Virchows Archiv. Bd. 41, p. 491.
18. **Weigert.** Virchows Archiv. Bd. 67, p. 518.
19. **Ziegler.** Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1898.

Lebenslauf.

Ich bin im Jahre 1877 am 12. August als Sohn des Wirtes B. Hofmann zu Mannheim geboren. Im Juli 1896 legte ich daselbst das Abiturientenexamen ab. Wintersemester 1896 liess ich mich in der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg einschreiben. Sommer 1897 studierte ich in München. Die nächsten 2 Semester bezog ich die Universität Würzburg, woselbst ich mein Physikum im Juli 98 ablegte. Die drei folgenden Semester studierte ich in Berlin, während welcher Zeit ich Famulus bei den Herren Geh. Rat Prof. Dr. Gerhardt und Geh. Rat Prof. Dr. Ohlshausen zu sein die Ehre hatte. Desgleichen bei Herrn Prof. Dr. von Hansemann, Prof. Dr. Koblank und Prof. Dr. Lexer. Im Sommer 1900 bezog ich die Universität Freiburg i. B., woselbst ich am 14. Juni 1901 mein Staatsexamen ablegte.
